

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-059173

(43)Date of publication of application : 04.03.1997

(51)Int.Cl.

A61K 38/00

A61K 9/08

A61K 31/18

A61K 31/47

(21)Application number : 07-212056

(71)Applicant : SANTEN PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 21.08.1995

(72)Inventor : NAKADA KATSUHIKO
KAGEYAMA MASAOKI
MATSUKI TAKESHI

(54) CILIARY MUSCLE TENSION RELAXING AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine comprising an endothelin receptor antagonist as an active ingredient, useful as an improver for symptoms deeply taking part in tension of corpus ciliare, especially as a therapeutic agent for false myopia and asthenopia due to the suppression of ciliary muscle.

SOLUTION: This ciliary muscle tension relaxing agent comprises an endothelin receptor antagonist preferably Cyclo(D-Asp-L-Pro-D-Val-L-Leu-D-Trp, etc.) as an active ingredient. For example, an eye drop, tablet, capsule, granule, powder, injection, etc., may be cited as the dosage form of the objective medicine. In the case of an eye drop, it is adjusted preferably at pH4 to 8. The endothelin receptor antagonist in 0.1-2% (V/W) concentration is preferably administered once to several time daily. In the case of an oral medicine, a daily dose is 1-100mg once to several time dividedly.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

20.10.1998

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-59173

(43) 公開日 平成9年(1997)3月4日

(51) Int.Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 38/00	ABL		A 6 1 K 37/02	ABL
9/08			9/08	V
31/18			31/18	-
31/47	A A S		31/47	A A S

審査請求 未請求 請求項の数8 OL (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平7-212056	(71) 出願人	000177634 参天製薬株式会社 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号
(22) 出願日	平成7年(1995)8月21日	(72) 発明者	中田 勝彦 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社内
		(72) 発明者	景山 正明 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社内
		(72) 発明者	松木 雄 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 岸本 瑛之助 (外3名)

(54) 【発明の名称】 毛様体筋緊張緩和剤

(57) 【要約】

【課題】 エンドセリン受容体拮抗剤について、さらに新たな効果、特に眼科分野における新たな効果を見出す。

【解決手段】 エンドセリン受容体拮抗剤を有効成分とする毛様体筋緊張緩和剤、特に偽近視治療剤または眼精疲労治療剤である。エンドセリン受容体は好ましくはエンドセリンA受容体である。剤型は点眼剤、経口剤などである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 エンドセリン受容体拮抗剤を有効成分とする毛様体筋緊張緩和剤。

【請求項2】 エンドセリン受容体がエンドセリンA受容体である請求項1記載の毛様体筋緊張緩和剤。

【請求項3】 剤型が点眼剤である請求項1または請求項2記載の毛様体筋緊張緩和剤。

【請求項4】 剤型が経口剤である請求項1または請求項2記載の毛様体筋緊張緩和剤。

【請求項5】 エンドセリン受容体拮抗剤を有効成分とする偽近視治療剤。

【請求項6】 エンドセリン受容体がエンドセリンA受容体である請求項5記載の偽近視治療剤。

【請求項7】 エンドセリン受容体拮抗剤を有効成分とする眼精疲労治療剤。

【請求項8】 エンドセリン受容体がエンドセリンA受容体である請求項7記載の眼精疲労治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はエンドセリン受容体拮抗剤を有効成分とする毛様体筋緊張緩和剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】眼組織において、平滑筋である毛様体筋の緊張が持続すると、近視の屈曲状態、すなわち偽近視になることが報告されている（日本眼科学会雑誌、72、2083-2150（1968））。この偽近視の症例に調節筋の痙攣を寛解させる作用を有するトロパ酸アミドを点眼すると、視力改善が認められた（日本眼科紀要、26、662-675（1975））。また、毛様体筋が過緊張により疲労すると、調節が円滑にいかなくなり、眼精疲労を引き起こすといわれている（日本眼科学会雑誌、92、1854-1858（1988））が、低濃度シクロペントレート点眼によって毛様体筋の緊張を緩和すると調節力が改善され、VDT従事者の眼精疲労が著明に改善したとの報告がなされている（臨床眼科、44、494-495（1990））。

【0003】一方、エンドセリンはブタ血管内皮細胞の培養上清から単離された強力かつ持続的な血管収縮作用を有するペプチドである。ヒト遺伝子の検索により3種類のアイソペプチド（エンドセリン-1、エンドセリン-2、エンドセリン-3）の存在が明らかとなり、血管収縮活性以外にも多様な生理活性を持つこと、そして血管内皮以外にもさまざまな組織で産生されていることが知られるようになった。この3種のアイソペプチドの持つ多様な生理活性は、複数の受容体サブタイプを介していると考えられてきた。最近、発現クローニングの手法によって、エンドセリンA受容体（Nature、348、730-732（1990））およびエンドセリンB受容体（Nature、348、732-735（1990））が単離された。さらに、第3の受容体の存在を推測させる報告もいくつかあるが、これに

についての明確な結論は出ていない。また、エンドセリンによる血管収縮はエンドセリンA受容体を介し、内皮依存性血管弛緩反応はエンドセリンB受容体を介した反応と考えられていた（Trends Pharmacol. Sci., 13, 103-108（1992））が、最近になって、血管収縮にはエンドセリンA受容体およびエンドセリンB受容体の両受容体が関与しており（J. Cardiovasc. Pharmacol., 17, S119-S121（1991））、この両受容体の血管収縮への関与の割合は血管の部位によって差があること（Life Sci., 50, PL107-PL112（1992））が報告されている。

【0004】エンドセリンは体内の各組織に広く分布し、生体の恒常性の維持に深く関与すると同時に、エンドセリンの過剰生産は、本態性高血圧、脳梗塞等を引き起こす脳血管収縮のような脳血流の異常、心筋梗塞、肺高血圧、気管支喘息等の喘息、肝移植や腎移植等の臓器移植後の機能不全や拒絶反応、腎臓疾患、糖尿病などの原因の一つと考えられる。したがって、エンドセリンの作用発現に関与しているエンドセリン受容体をブロックすれば、上記の各種症状の改善に有用であると考えられる。

【0005】エンドセリン受容体をブロックする化合物（エンドセリン受容体拮抗剤）としては、キノリン誘導体（特開平4-360872号公報）、スルホンアミド誘導体（特開平6-211810号公報、特開平7-17972号公報）、ジペプチド誘導体（国際公開WO95/12611号公報）、トリペプチド誘導体（特開平4-244097号公報、特表平7-501071号公報、国際公開WO95/537号公報）、環状ペプチド誘導体（特開平4-261198号公報、国際公開WO93/25580号公報）等、多数開示されている。

【0006】眼組織において、エンドセリン受容体が角膜、虹彩、毛様体、網膜、脈絡膜および強膜に認められており（日本眼科学会雑誌、96、319（1992））、エンドセリン受容体拮抗剤、特にエンドセリンA受容体拮抗剤が、エンドセリン-1による網膜血管の収縮を抑制したことが報告され（Life Sci., 53, PL111-PL115（1993））、また同拮抗剤が脈絡膜血流の減少を抑制したことが報告されている（日本眼科紀要、46、604-608（1995））。しかしながら、本発明の目的であるエンドセリン受容体拮抗剤の毛様体筋への作用については何等開示されていない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】この医薬として有用なエンドセリン受容体拮抗剤について、さらに新たな効果、特に眼科分野における新たな効果を見出すことは非常に興味ある課題であった。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、エンドセリン受容体拮抗剤の眼科分野における新たな効果を見い

出すために、毛様体筋への作用を検討した。その結果、エンドセリン受容体拮抗剤、特にエンドセリンA受容体拮抗剤が毛様体筋の収縮を抑制することを認め、毛様体筋の緊張に深く関与する症状の改善剤、特に偽近視ならびに眼精疲労の治療剤として有用であることが期待される。

【0009】

【発明の開示】本発明はエンドセリン受容体拮抗剤を有効成分とする毛様体筋緊張緩和剤に関するものである。

【0010】本発明において、有効成分となり得る化合物は少なくともエンドセリンA受容体をブロックする活性を持っていればよく、エンドセリン受容体拮抗剤はすべて適用することができるが、特にエンドセリンA受容体拮抗剤が好ましい。

【0011】エンドセリン受容体は、体内の各組織に広く分布し、種々の生体機能に関与しているエンドセリンの作用発現には不可欠である。すでに、血管収縮にはエンドセリンA受容体およびエンドセリンB受容体の両受容体が関与していることが報告され(J. Cardiovasc. Pharmacol., 17, S119-S121 (1991))、この両受容体の血管収縮への関与の割合は血管の部位によって差があることが報告されている(Life Sci., 50, PL107-PL112 (1992))。また、眼科分野においても、エンドセリン受容体が角膜、虹彩、毛様体、網膜、脈絡膜および強膜に認められており(日本眼科学会雑誌, 96, 319 (1992))、エンドセリン受容体拮抗剤がエンドセリン-1による網膜血管の収縮を抑制したことが報告され(Life Sci., 53, PL111-PL115 (1993))、また同拮抗剤が脈絡膜血流の減少を抑制したことが報告されている(日本眼科紀要, 46, 604-608 (1995))。

【0012】一般に、毛様体筋の過緊張が持続すると、偽近視になること(日本眼科学会雑誌, 72, 2083-2150 (1968))や眼精疲労が生じること(日本眼科学会雑誌, 92, 1854-1858 (1988))が報告されている。

【0013】そこで、本発明者等はエンドセリン受容体拮抗剤の眼科分野における新たな効果を見出すために、毛様体筋へのエンドセリン受容体拮抗剤の作用を検討したところ、詳細なデータについては発明の効果の項で述べるが、エンドセリン受容体拮抗剤、特にエンドセリンA受容体拮抗剤が、ウシ眼球から摘出した毛様体筋のエンドセリン-1による収縮を抑制することを認めた。このことから、毛様体筋の緊張に深く関与する症状*

1) 点眼剤

処方1 10ml中

エンドセリン受容体拮抗剤
塩化ナトリウム
塩酸
水酸化ナトリウム
滅菌精製水

10~200mg
90mg
適量
適量
適量

【0019】

50

*の改善剤、特に偽近視ならびに眼精疲労の治療剤としてエンドセリン受容体拮抗剤が有用であることが期待される。

【0014】エンドセリン受容体拮抗剤は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、点眼剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤等が挙げられ、汎用されている技術を用いてエンドセリン受容体拮抗剤をこれらの剤型に製剤化することができる。例えば、点眼剤であれば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の非イオン性界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤などを用いて製剤化をすることができ、点眼剤のpHは眼科製剤に許容される範囲内にあればよいが、4~8の範囲が好ましい。また、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤であれば、乳糖、結晶セルロース、デンプン等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、カルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤などを必要に応じてエンドセリン受容体拮抗剤に加えればよい。

【0015】本発明におけるエンドセリン受容体拮抗剤の投与量は、症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、点眼剤であれば0.05~5% (v/w)の濃度のもの、好ましくは0.1~2% (v/w)の濃度のものを1日1回~数回点眼し、経口剤であれば1日当り0.1~1000mg、好ましくは1~1000mgを1回または数回に分けて投与すればよい。

【0016】

【発明の実施の形態】以下に製剤例を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0017】

【実施例】

【製剤例】本発明の製剤処方の一例を以下に示す。

【0018】

2) 錠剤

処方1 100mg中

エンドセリン受容体拮抗剤	1mg
乳糖	66.4mg
トウモロコシデンプン	20mg
カルボキシメチルセルロース カルシウム	6mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
ステアリン酸 マグネシウム	0.6mg

【0020】上記処方の錠剤に、コーティング剤（例えば、エンドセリン受容体拮抗剤、乳糖、トウモロコシデンプン、カルボキシメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等通常のコーティング剤）2mgを用* 10 得る（以下の処方の錠剤も同じ）。【0021】

処方2 100mg中

エンドセリン受容体拮抗剤	10mg
乳糖	61mg
トウモロコシデンプン	15mg
カルボキシメチルセルロース カルシウム	5mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5mg
ステアリン酸 マグネシウム	1mg
タルク	1mg
コーティング剤	2mg

【0022】

処方3 220mg中

エンドセリン受容体拮抗剤	100mg
乳糖	67mg
トウモロコシデンプン	20mg
カルボキシメチルセルロース カルシウム	10mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10mg
ステアリン酸 マグネシウム	4mg
タルク	4mg
コーティング剤	5mg

【0023】

3) カプセル剤

処方1 150mg中

エンドセリン受容体拮抗剤	10mg
乳糖	140mg

【0024】エンドセリン受容体拮抗剤と乳糖の混合比を変えることにより、エンドセリン受容体拮抗剤の成分量が100mg/カプセルであるカプセル剤も調製できる。

【0025】

【発明の効果】

【薬理試験】Lepple-Wienhues らは、毛様体筋の収縮能に対する各種薬物の効果について、ウシ眼球より摘出した毛様体筋標品を用いて評価している（Exp. Eye Res., 53, 33-38(1991)）。そこで、この文献に準じ、以下の方法で、エンドセリン受容体拮抗剤の摘出ウシ毛様体筋に対する作用を検討した。

【0026】（実験方法）Krebs-Henseleit 液を満たしたマグヌス管にウシ眼球より摘出した毛様体筋を懸垂し、5%の炭酸ガスを含んだ酸素を同液に吹き込んだ。

平衡に達した後、毛様体筋をエンドセリン-1添加前に30分間被験化合物で前処置し、エンドセリン-1によって引き起こされた毛様体筋の等尺性張力を記録した。

【0027】なお、毛様体筋の収縮率は、コリン誘導体であるカルバコールにより誘発された張力変化を100%として算出した。

【0028】（結果）表1に実験結果の一例として、エンドセリンA受容体に対して選択性が強い拮抗剤として知られているCyclo(D-Asp-L-Pro-D-Val-L-Leu-D-Trp)（Life Sci, 50, 247-255 (1992)）（Sigma 社、以下「化合物A」とする）を被験化合物として用い、これの 3×10^{-6} Mの濃度の溶液で前処置をした時の毛様体筋の収縮率を示す。

【0029】

【表1】

エンドセリン-1 濃度	収 縮 率 (%)	
	化合物A無処置	化合物A前処置
$1 \times 10^{-9} \text{M}$	0	-1.0
$3 \times 10^{-9} \text{M}$	1.3	-1.8
$1 \times 10^{-8} \text{M}$	12.2	-1.8
$3 \times 10^{-8} \text{M}$	25.4	8.9

表1に示されるように、エンドセリン-1によって毛様体筋の収縮が認められ、化合物Aはその毛様体筋の収縮に対して抑制作用を示した。この結果より、エンドセリン受容体拮抗剤、特にエンドセリンA受容体拮抗剤が毛様体筋の収縮に対して抑制作用を有することが明らかとなった。

【0030】以上のことから、エンドセリン受容体拮抗剤、特にエンドセリンA受容体拮抗剤は毛様体筋緊張緩和作用を有しており、毛様体筋の緊張に深く関与する症状の改善剤、特に偽近視ならびに眼精疲労の治療剤として有用であることが期待される。